MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MUSE*
(alprostadil)

Microsuppositoires à 125 µg, 250 µg, à 500 µg et à 1 000 µg

Prostaglandine

Laboratoires Paladin inc.
Montréal (Québec)
H4P 2T4

N° de contrôle : 130077   Date de rédaction : le 5 juin 2009

* Marque de commerce de Vivus, Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMUSE*

Microsuppositoire d'alprostadil

Prostaglandine

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'alprostadil est une prostaglandine synthétique, laquelle exerce diverses actions pharmacologiques dont la vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'inhibition de la sécrétion gastrique et la stimulation du muscle lisse de l'intestin et de l'utérus.

La prostaglandine E_1 est une substance lipidique acide synthétisée naturellement par des précurseurs des acides gras dans la plupart des tissus des mammifères, qui exerce une variété d'effets pharmacologiques. Le liquide séminal de l'homme est une source riche en prostaglandines, incluant la PGE_1 et la PGE_2. La concentration totale de prostaglandines de l'éjaculat a été estimée à environ 100 à 200 µg/mL.

Les effets vasodilatateurs de l'alprostadil sur les artères caverneuses et le muscle lisse trabéculaire des corps caverneux entraînent un afflux rapide de sang artériel et l'expansion des espaces lacunaires dans les corps caverneux. Au fur et à mesure que les sinusoïdes des corps se gonflent et dilatent l'albuginée, le flux veineux des vaisseaux sous la tunique albuginée est entravé, provoquant une rigidité du pénis. Ce processus est appelé mécanisme veino-occlusif des corps caverneux.

Pharmacocinétique

Environ 80 % de la dose administrée d'alprostadil par le système transurétral MUSE est absorbée en l'espace de 10 minutes et est rapidement éliminée de la circulation générale par les poumons, laissant des concentrations sanguines à peine décelables.

Absorption

Le système transurétral MUSE (alprostadil) est conçu pour libérer l'alprostadil directement sur les parois de l'urètre, puis le médicament migre, passant du corps spongieux vers le corps caverneux. L'administration du système transurétral MUSE (alprostadil) doit être précédée d'une miction, l'urine résiduelle servant à disperser le pellet médicamenté, ce qui permet l'absorption de l'alprostadil par les muqueuses de l'urètre. L'absorption transurétrale de l'alprostadil après son administration est biphasique. L'absorption initiale est rapide; en effet, 80 % de la dose administrée est absorbée en l'espace de 10 minutes. Le temps moyen nécessaire pour atteindre une concentration plasmatique maximale de PGE_1 après l'administration transurétrale d'une dose de 1 000 µg d'alprostadil par l'entremise du système MUSE est d'environ 16 minutes.

Distribution

Par suite de l'administration transurétrale par le système MUSE, l'alprostadil est absorbé par les muqueuses de l'urètre vers le corps spongieux. Une partie de la dose administrée est transportée vers les corps caverneux par les vaisseaux collatéraux, tandis que la fraction restante passe dans la circulation veineuse pelvienne par les veines drainant le corps spongieux. La demi-vie de l'alprostadil chez l'homme est de courte durée, variant de 30 secondes à 10 minutes, selon la partie du corps où elle est mesurée et l'état physiologique du sujet. Après l'utilisation du système

transurétral MUSE, presque toute la quantité d'alprostadil entrant dans la circulation veineuse centrale est éliminée en un seul passage par les poumons; par conséquent, les concentrations plasmatiques de PGE_1 dans les veines périphériques sont faibles, voire indécelables (< 2 pg/mL). La concentration plasmatique maximale moyenne de PGE_1 suivant l'administration transurétrale de la dose la plus élevée de l'alprostadil contenu dans le système MUSE (1 000 µg) a été à peine décelable (11,4 pg/mL). Lors d'un essai mené chez 14 sujets, on a montré que, chez la plupart d'entre eux, le taux plasmatique de PGE_1 était indécelable dans les 60 minutes suivant l'utilisation du système transurétral MUSE (alprostadil).

Métabolisme

L'alprostadil est rapidement métabolisé localement par oxydation enzymatique du groupement 15-hydroxyle en 15-céto-PGE_1. L'enzyme catalysant ce processus a été isolée à partir de nombreux tissus des voies génito-urinaires basses incluant l'urètre, la prostate et les corps caverneux. La 15 céto-PGE_1 ne conserve qu'un faible taux (1 % à 2 %) de l'activité biologique de la PGE_1. La 15-céto-PGE_1 est rapidement réduite en position C_{13}-C_{14} pour former le métabolite le plus abondant dans le plasma, soit la 13,14-dihydro,15-céto-PGE_1 (DHK-PGE_1), mais qui est inactif sur le plan biologique. La plus grande partie de la DHK-PGE_1 subit un métabolisme additionnel pour former des résidus plus petits de prostaglandine qui sont principalement éliminés par les reins et le foie. Il a été observé qu'un taux de 60 % à 90 % de PGE_1 est métabolisé après un passage dans les lits capillaires pulmonaires. Toutefois, la clairance pulmonaire de la PGE_1 peut être influencée par certaines maladies, tel le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), qui peut entraîner une réduction de la vitesse d'extraction pulmonaire.

Excrétion

Après l'administration par voie intraveineuse d'alprostadil marqué au tritium chez l'homme, la substance médicamenteuse marquée disparaît rapidement de la circulation sanguine au cours des 10 premières minutes, et après une heure, la radioactivité dans le sang atteint un taux faible.

Les métabolites de l'alprostadil sont excrétés principalement par les reins; environ 90 % de la dose administrée par voie intraveineuse est excrétée dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration. La quantité résiduelle est excrétée dans les fèces. Il n'existe aucune donnée montrant que l'alprostadil ou ses métabolites s'accumule dans les tissus suivant l'administration du produit par voie intraveineuse.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Maladie pulmonaire

Le métabolisme pulmonaire de premier passage presque complet de la PGE_1 constitue le principal facteur influençant la pharmacocinétique générale de l'alprostadil dans le système transurétral MUSE. C'est une des raisons qui expliquent que les taux plasmatiques de PGE_1 dans les veines périphériques sont faibles ou indécelables (< 2 pg/mL) après l'administration. Par conséquent, chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire, la capacité d'éliminer ce médicament peut être réduite. Chez les patients atteints du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), l'extraction pulmonaire de l'alprostadil administré par voie intravasculaire a été réduite d'environ 15 % comparativement à celle notée chez un groupe témoin de patients ayant une fonction respiratoire normale (66 ± 3,2 % *vs* 78 ± 2,4 %).

Personnes âgées

Les effets du vieillissement sur la pharmacocinétique de l'alprostadil n'ont pas été évalués.

Expérience clinique

Le système transurétral MUSE a été évalué dans le cadre de 7 essais contrôlés par placebo, présentant des plans expérimentaux divers, chez plus de 2 500 patients ayant des antécédents de dysfonctionnement érectile d'étiologies variées. Ces essais ont permis d'évaluer la fonction érectile de patients suivis en milieu clinique et lors de rapports sexuels dans le cadre de consultations externes.

Les essais ayant établi un effet bénéfique ont montré des améliorations des taux de rapports sexuels satisfaisants comparativement aux résultats notés avec un placebo administré de façon similaire.

Dans le cadre de deux essais multicentriques identiques, à double insu, contrôlés par placebo et comportant des groupes parallèles, 1 511 patients hétérosexuels et monogames ont été admis et ont amorcé, en milieu clinique, un traitement avec ajustement de la dose passant de 125 µg à 1 000 µg. Au total, 66 % des patients (996) ont mené le traitement avec ajustement posologique à terme et ont obtenu une érection suffisante pour s'engager dans des rapports sexuels. Les couples ayant reçu le traitement actif ont été plus susceptibles d'avoir au moins un rapport sexuel satisfaisant (65 % *vs* 19 %) que les couples recevant le placebo.

Chez les patients qui ont rapporté des rapports sexuels satisfaisants à au moins une occasion avec le traitement actif, environ 7 rapports sexuels satisfaisants sur 10 étaient liés à l'utilisation du système transurétral MUSE.

Les résultats ont été similaires chez les patients dont l'étiologie du dysfonctionnement érectile était: chirurgie, traumatisme, diabète, maladie vasculaire ou autres. Dans les cas où l'administration du médicament actif a permis aux patients de s'engager dans des rapports sexuels, la durée moyenne des érections suffisantes pour qu'il y ait pénétration a été de 16 minutes. Le traitement réussi à l'aide du système transurétral MUSE (alprostadil) a été associé à une amélioration des mesures de la qualité de vie, dont le « bien-être émotionnel » pour le patient lui-même et la « relation avec la partenaire » pour le patient et sa partenaire.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le système transurétral MUSE (alprostadil) est indiqué dans le traitement du dysfonctionnement érectile. L'alprostadil administré par le système MUSE peut également se révéler utile comme médicament d'appoint dans les tests servant à poser un diagnostic de dysfonctionnement érectile.

CONTRE-INDICATIONS

Le système transurétral MUSE (alprostadil) est contre-indiqué chez les hommes dans l'une ou l'autre des situations ci-dessous.

1. Hypersensibilité connue à l'alprostadil.
2. Malformation anatomique du pénis : le système transurétral MUSE (alprostadil) est contre-indiqué chez les patients présentant un rétrécissement de l'urètre, une balanite (inflammation/infection du gland du pénis), un hypospadias et une coudure de la verge graves, et chez ceux atteints d'une urétrite aiguë ou chronique.
3. Drépanocytose ou trait drépanocytaire, thrombocythémie, polycythémie, myélome multiple : le système transurétral MUSE (alprostadil) est contre-indiqué chez les patients qui sont prédisposés à une thrombose veineuse ou qui sont atteints d'un syndrome

d'hyperviscosité et qui sont, par conséquent, exposés à un risque accru de priapisme (érection rigide durant au moins 6 h).

4. Le système transurétral MUSE (alprostadil) ne doit pas être utilisé chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (voir la section PRÉCAUTIONS – Généralités).

5. Le système transurétral MUSE (alprostadil) ne doit pas être utilisé si la partenaire sexuelle est une femme enceinte à moins que le couple n'utilise un préservatif, moyen contraceptif de type barrière.

MISES EN GARDE

En raison du risque d'hypotension symptomatique et de syncope, qui sont survenues, respectivement, chez 3 % et 0,4 % des patients ayant reçu un traitement en clinique, l'utilisation du système transurétral MUSE devrait être effectuée sous surveillance médicale.

Il existe un risque de syncope ou d'évanouissement survenant au cours de la première heure suivant l'utilisation du système transurétral MUSE (alprostadil). Il faudrait donc conseiller aux patients d'éviter certaines activités, comme conduire une voiture ou effectuer des tâches dangereuses, en raison du risque de blessure entraîné par une telle hypotension ou syncope suivant l'utilisation du système transurétral MUSE.

PRÉCAUTIONS

Généralités

1. On doit prendre en note tous les antécédents médicaux et effectuer un examen physique complet afin d'exclure les causes réversibles de dysfonctionnement érectile avant

d'amorcer le traitement par le système transurétral MUSE (alprostadil). De plus, on doit rechercher les troubles sous-jacents qui pourraient empêcher l'utilisation du système transurétral MUSE (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

2. Effets cardiovasculaires : Au cours du traitement en milieu clinique, on devrait surveiller l'état des patients de manière à déceler tout symptôme d'hypotension, et prescrire la plus faible dose efficace d'alprostadil administré par le système transurétral MUSE.

3. Effets hématologiques : Les patients qui s'autoadministrent l'alprostadil par le système transurétral MUSE de façon inappropriée peuvent s'exposer au risque de lésions urétrales entraînant des saignements mineurs ou une microrragie. Les patients recevant un traitement anticoagulant ou présentant des troubles hémorragiques peuvent être exposés à un risque plus élevé de saignements. Les patients recevant un traitement anticoagulant ont utilisé en toute sécurité le système transurétral MUSE (alprostadil); toutefois, il faudrait tenir compte du rapport risque-bénéfice chez ces patients avant de prescrire le système transurétral MUSE.

4. Reprise de l'activité sexuelle : Les rapports sexuels sont considérés comme une activité physique vigoureuse qui accroît la fréquence cardiaque et le travail du cœur. Les médecins peuvent vouloir examiner l'état de santé du cœur de leurs patients avant de traiter le dysfonctionnement érectile.

5. Priapisme et érection prolongée : Lors d'essais cliniques portant sur le système transurétral MUSE (alprostadil), le priapisme (érection rigide d'une durée de $\geq$ 6 h) et

une érection prolongée (érection rigide d'une durée variant de 4 h à < 6 h) ont été rapportés peu fréquemment (chez < 0,1 % et 0,3 % des patients, respectivement). Néanmoins, ces épisodes représentent un risque potentiel du traitement pharmacologique et peuvent entraîner des lésions péniennes. Les médecins devraient abaisser la dose ou envisager l'abandon du traitement par le système transurétral MUSE (alprostadil) chez tout patient qui manifeste un priapisme ou une érection prolongée.

6. Interactions médicament-médicament : Étant donné qu'après son administration, l'alprostadil est présent dans la circulation veineuse périphérique en une faible quantité ou une quantité indécelable (< 2 pg/mL), les interactions médicamenteuses générales liées au système transurétral MUSE (alprostadil) sont improbables. La présence dans la circulation de médicaments qui diminuent la fonction érectile peut cependant influer sur la réponse à l'alprostadil administré par le système transurétral MUSE.

   Bien que des essais en bonne et due forme n'aient pas été menés à ce sujet, l'utilisation concomitante du système transurétral MUSE (alprostadil) et d'antihypertenseurs peut augmenter le risque d'hypotension. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le système transurétral MUSE (alprostadil) chez des sujets soumis à un traitement antihypertenseur. De plus, la présence dans la circulation d'un médicament qui diminue la fonction érectile peut influer sur la réponse à l'alprostadil administré par le système transurétral MUSE.

7. Interactions médicament-dispositif médical : L'utilisation du système transurétral MUSE n'a pas été évaluée chez les patients portant un implant pénien.

8. Préférence sexuelle : Aucune expérience n'a été menée chez des hommes homosexuels ni dans le cadre d'autres types de rapports sexuels que la pénétration vaginale.

Femmes qui allaitent et enfants

Le système transurétral MUSE (alprostadil) n'est pas indiqué chez les femmes ou les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Ajustement posologique en clinique

Lors des deux plus importants essais menés à double insu, contrôlés par placebo et comportant des groupes parallèles, on a utilisé le système transurétral MUSE (alprostadil) chez 1 511 patients à au moins une reprise en milieu clinique. Les effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés au cours de l'utilisation en clinique avec ajustement posologique ont été des douleurs péniennes (36 %), urétrales (13 %) ou testiculaires (5 %). Dans la plupart des cas, la sensation de douleur rapportée était légère et passagère. Toutefois, le traitement a été interrompu à ce stade chez environ 7 % des patients en raison d'effets indésirables. Des saignements, une microrragie et d'autres types de lésions mineures de l'urètre ont été signalés chez environ 3 % des patients.

Un abaissement de la tension artérielle symptomatique menant à une hypotension est survenu chez 3 % des patients et des étourdissements ont été rapportés chez 4 % des patients. De plus, une syncope (évanouissement) a été rapportée par 0,4 % des patients.

Traitement à domicile

Dans le cadre de deux essais de phase III contrôlés par placebo, 996 patients (66 % de ceux ayant amorcé le traitement avec ajustement posologique) ont été évalués au cours de la période du traitement administré à domicile. Moins de 2 % des patients ont été retirés de ces essais principalement en raison d’effets indésirables. Au tableau suivant, on présente un résumé de la fréquence des effets indésirables rapportés par les patients utilisant le système transurétral MUSE (alprostadil) ou le placebo.

Effets indésirables rapportés par ≥ 2 % des patients ayant utilisé le système transurétral MUSE (alprostadil) à domicile et dont la fréquence était supérieure à celle des effets signalés avec le placebo, dans le cadre d'essais cliniques de phase III contrôlés par placebo, d'une durée allant jusqu'à 3 mois

Effets indésirables	MUSE n = 486	Placebo n = 511
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE		
Douleurs péniennes	32 %	3 %
Brûlures urétrales	12 %	4 %
Saignements mineurs/microrragie de l'urètre	5 %	1 %
Douleurs testiculaires	5 %	1 %
SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	2 %	< 1 %
ORGANISME EN ENTIER		
Symptômes grippaux	4 %	2 %
Céphalées	3 %	2 %
Douleurs	3 %	1 %
Blessures accidentelles	3 %	2 %
Douleurs dorsales	2 %	1 %
Douleurs pelviennes	2 %	< 1 %
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Rhinite	2 %	< 1 %
Infection	3 %	2 %

Les autres effets secondaires liés au médicament, observés au cours de l'utilisation avec ajustement posologique en clinique et lors du traitement à domicile, incluent une enflure des veines des jambes, des douleurs dans les jambes, des douleurs périnéales et un pouls rapide, chacun s'étant manifesté chez moins de 2 % des patients.

Effets indésirables chez la partenaire

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, les effets indésirables liés au médicament les plus souvent rapportés par les partenaires de sexe féminin ont été des brûlures/démangeaisons vaginales, par 5,8 % des partenaires de patients recevant le traitement actif par rapport à 0,8 %

des partenaires de patients recevant le placebo. On ne sait pas si ces effets indésirables observés par les partenaires sont attribuables au médicament ou plutôt à la reprise des rapports sexuels, lesquels ont été beaucoup plus fréquents chez les partenaires de patients qui recevaient le traitement actif.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On n'a signalé aucun cas de surdosage avec l'utilisation du système transurétral MUSE (alprostadil). Le surdosage peut entraîner une hypotension, des douleurs péniennes persistantes et probablement un priapisme (une érection rigide d'une durée ≥ 6 h). Le priapisme peut causer une aggravation permanente du dysfonctionnement érectile. Les patients soupçonnés de surdosage qui manifestent ces symptômes devraient être gardés sous surveillance médicale jusqu'à ce que les symptômes généraux ou locaux disparaissent et/ou jusqu'à ce que la détumescence pénienne survienne. Le traitement de tout symptôme général serait approprié.

Les patients doivent être informés de signaler à un médecin toute érection qui persiste pendant plus de 4 h. Le traitement du priapisme et de l'érection prolongée devrait être administré conformément à la pratique médicale établie. Les médecins peuvent consulter les deux protocoles présentés ci-dessous, qui sont suggérés dans les cas de détumescence.

Protocoles en cas de détumescence

1. Aspirer de 40 à 60 mL de liquide du corps caverneux droit ou gauche en utilisant une seringue et un manchon *Vacutainer* comme dans le cas d'un prélèvement sanguin. Dans bien des cas,

le pénis diminuera de volume pendant l'aspiration. Appliquer de la glace pendant 20 min après l'aspiration si l'érection persiste.

En cas d'échec, passer à l'étape suivante.

2. Demander au patient de s'installer en position couchée. Diluer 10 mg de phényléphrine dans 20 mL d'eau pour injection (0,05 %). À l'aide d'une seringue à insuline, injecter de 0,1 mL à 0,2 mL (de 50 µg à 100 µg) dans le corps caverneux, toutes les 2 à 5 min, jusqu'à ce que la détumescence survienne. Il peut arriver que le patient manifeste une bradycardie et une hypertension très passagères lorsqu'il reçoit des injections de phényléphrine, par conséquent, il faut surveiller la tension artérielle et le pouls du patient, toutes les 10 min. Les patients à risque incluent ceux qui souffrent d'arythmies cardiaques et les diabétiques. Consulter le feuillet de renseignements thérapeutiques de la phényléphrine avant son utilisation. NE PAS administrer aux patients traités au moyen d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Lorsque la phényléphrine est administrée dans les 12 premières heures suivant l'érection, la majorité des patients répondent bien au traitement.

3. Si les mesures ci-dessus ne réussissent pas à diminuer le volume du pénis du patient, il faut alors consulter un urologue aussitôt que possible, particulièrement si l'érection est présente depuis plusieurs heures. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions des tissus péniens et/ou une impuissance permanente peuvent s'ensuivre.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le système MUSE (alprostadil) est un dispositif d'administration par voie transurétrale qui est présenté en quatre teneurs : 125 µg**,** 250 µg, 500 µg et 1 000 µg. Le système transurétral MUSE

(alprostadil) devrait être utilisé, au besoin, à une dose suffisante pour obtenir une érection. Le médicament agit en l'espace de 5 à 10 minutes après son administration et son effet dure de 30 à 60 min environ. Toutefois, la durée réelle variera d'un patient à l'autre. Chaque patient devrait recevoir des consignes d'un professionnel de la santé sur la méthode appropriée d'administration du système transurétral MUSE (alprostadil) avant de l'utiliser. La fréquence maximale d'utilisation est de deux systèmes par période de 24 heures.

Instauration du traitement

L'administration de la dose doit être faite sous la surveillance d'un médecin afin que ce dernier puisse évaluer la réponse du patient au système transurétral MUSE (alprostadil), lui montrer la méthode d'administration appropriée (voir le mode d'emploi détaillé du système transurétral MUSE dans la notice d'accompagnement) et déceler tout signe d'hypotension. Chaque patient devrait recevoir la plus faible dose efficace lui permettant d'avoir un rapport sexuel. On recommande d'administrer initialement la dose la plus faible du système transurétral MUSE (alprostadil) (250 µg). Si nécessaire, on augmentera la dose par la suite, de façon graduelle, jusqu'à ce que le patient obtienne une érection suffisante pour permettre le rapport sexuel.

Traitement à domicile

Le système transurétral MUSE doit être utilisé selon les besoins du patient afin qu'il puisse obtenir une érection. La fréquence maximale d'utilisation est de deux administrations par période de 24 heures. Chaque système transurétral MUSE est destiné à un usage unique et devrait être jeté comme il se doit, après son utilisation.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commercial : Système MUSE

Dénomination commune : alprostadil

Nom chimique : acide prost-13-én-1-oïque, acide 11,15-dihydroxy-9-oxo-(11∝,13E,15S)-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*-3*S*)-3-hydroxy-1-octényl]-5-oxocyclopentaneheptanoïque

Formule développée :

Formule moléculaire : $C_{20}H_{34}O_5$

Poids moléculaire : 354,49

Description : L'alprostadil est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, dont le point de fusion se situe entre 115 et 116 °C. Sa solubilité à 35 °C est de 8 000 µg par 100 mL dans de l'eau doublement distillée.

Composition : L'ingrédient inactif du système transurétral MUSE (alprostadil) est le polyéthylèneglycol 1450, USP. Le système transurétral MUSE ne contient aucun autre agent actif ni excipient.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les sachets d'aluminium non ouverts au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas exposer le système transurétral MUSE (alprostadil) à des températures supérieures à 30 °C. Le patient peut garder le système transurétral MUSE à la température ambiante (inférieure à 30 °C), pendant un maximum de 14 jours avant de l'utiliser.

PRÉSENTATIONS

Le système MUSE est un dispositif d'administration de l'alprostadil par voie transurétrale, qui est présenté en quatre teneurs : 125 µg, 250 µg, 500 µg et 1 000 µg.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Veuillez lire ce dépliant avant d'utiliser le système transurétral MUSE. Ce dépliant est une source de référence rapide pour vous et votre partenaire, qui contient des renseignements importants sur le système transurétral MUSE.

Qu'est-ce que le système transurétral MUSE?

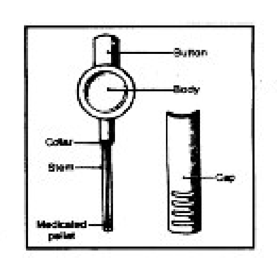


Fig. 1

Le système transurétral MUSE représente une approche unique du traitement du dysfonctionnement érectile, couramment appelé impuissance. Il est fondé sur la découverte selon laquelle l'urètre (voie d'élimination normale de l'urine) peut absorber certains médicaments qui passent dans les tissus érectiles environnants, déclenchant ainsi une érection. Le système transurétral MUSE est présenté en quatre teneurs : 125, 250, 500 et 1 000 microgrammes. L'applicateur du système MUSE (figure 1) contenu dans chaque sachet d'aluminium est destiné à une seule administration. La dose que vous recevrez sera déterminée par vous et votre médecin. L'érection surviendra dans les 5 à 10 minutes suivant l'administration de la dose et peut durer de 30 à 60 minutes. Toutefois, la durée réelle varie d'un patient à l'autre.

Figure 1

Bouton
Corps
Anneau
Tige
Bouchon
Pellet médicamenté

À quoi sert le système transurétral MUSE?

Le système transurétral MUSE est indiqué dans le traitement du dysfonctionnement érectile, qui est une incapacité d'avoir ou de maintenir une érection suffisante pour avoir un rapport sexuel.

Dans quels cas ne doit-on pas utiliser le système transurétral MUSE?

Vous ne devriez pas utiliser le système transurétral MUSE dans l'un ou l'autre des cas ci-dessous.

- Si vous présentez une hypersensibilité connue à l'alprostadil (le médicament actif du microsuppositoire MUSE).
- Si vous avez une malformation du pénis.
- Si l'on vous a conseillé de ne pas avoir de rapports sexuels.
- Si vous êtes atteint d'une affection qui pourrait entraîner des érections de longue durée, telle que la drépanocytose ou le trait drépanocytaire, la leucémie ou une tumeur de la moelle osseuse (myélome multiple).
- Si votre partenaire sexuelle est enceinte, vous devriez avoir des rapports sexuels seulement si votre couple utilise un condom afin de créer une barrière.

Quels sont les effets secondaires possibles du microsuppositoire MUSE?

Les effets secondaires les plus couramment observés lors de l'utilisation du microsuppositoire MUSE sont :

- les douleurs dans le pénis, les testicules, les jambes et le périnée (région située entre le pénis et le rectum);
- une sensation de chaleur ou de brûlures dans l'urètre;
- une rougeur du pénis due à un afflux sanguin accru;

- des saignements mineurs ou une hémorragie minime (taches de sang) au niveau de l'urètre en raison d'une administration inadéquate.

Effets secondaires moins souvent rapportés :

- Érection prolongée - REMARQUE : SI VOUS AVEZ UNE ÉRECTION RIGIDE QUI DURE PLUS DE 4 HEURES, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN SANS TARDER.

- Évanouissements – Remarque : Après l'utilisation du système transurétral MUSE, vous devriez éviter certaines activités, comme conduire une voiture ou effectuer des tâches dangereuses, qui pourraient causer des blessures dans le cas où des étourdissements ou des évanouissements surviennent. On a observé que ces symptômes surviennent habituellement en début de traitement et dans l'heure suivant l'utilisation du système transurétral MUSE.
- Gonflement des veines des jambes
- Sensation de tête légère/étourdissements
- Évanouissements
- Pouls rapide

Si vous avez des antécédents d'évanouissements, assurez-vous d'en informer votre médecin avant d'utiliser le système transurétral MUSE. Si vous avez des étourdissements ou sentez que vous êtes sur le point de vous évanouir, c'est probablement dû à une baisse de votre tension artérielle. Allongez-vous immédiatement sur le dos et surélevez vos jambes. Si les symptômes persistent, communiquez avec votre médecin sans tarder. En raison du risque de ces effets

indésirables, l'utilisation du système transurétral MUSE devrait être faite sous surveillance médicale.

Changement de la dose

On suppose que votre médecin et vous avez déterminé la dose appropriée. Si vous pensez que votre dose doit être augmentée ou diminuée pour obtenir la réponse qui convient le mieux dans votre cas, parlez-en à votre médecin pour déterminer si votre traitement doit véritablement être réévalué. **N'utilisez pas plus de deux systèmes MUSE par période de 24 heures.**

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DU SYSTÈME MUSE POUR VOTRE PARTENAIRE?

Les effets secondaires les plus souvent signalés, qui ont été observés chez les femmes dont le partenaire utilisait le système transurétral MUSE, ont été de légères démangeaisons ou brûlures vaginales. L'utilisation d'un lubrifiant à base d'eau peut faciliter la pénétration vaginale. Votre partenaire pourrait vouloir consulter son professionnel de la santé si elle n'a pas eu de rapports sexuels depuis longtemps.

Renseignements importants pour vous et votre partenaire

Grossesse

Le microsuppositoire MUSE ne possède aucune propriété contraceptive.

Étant donné que le système transurétral MUSE n'a pas été étudié dans le cadre d'une grossesse, il est recommandé que les couples utilisent une méthode contraceptive efficace si la partenaire

est capable d’avoir des enfants. Le système transurétral MUSE ne devrait pas être utilisé si la partenaire sexuelle est enceinte, sauf si le couple utilise un condom (préservatif de type barrière).

Maladies transmissibles sexuellement

Le système transurétral MUSE ne protégera ni vous ni votre partenaire des maladies transmissibles sexuellement, telles que l’infection à *Chlamydia*, la gonorrhée, l’infection due au virus de l’herpès simplex, l’hépatite virale, l’infection due au virus de l’immunodéficience humaine (VIH – le virus qui cause le sida), l’infection par le papillomavirus humain (condylomes génitaux) et la syphilis. Les condoms au latex peuvent protéger contre ces maladies transmissibles sexuellement.

Comment devrais-je conserver le système transurétral MUSE?

On recommande de conserver le système transurétral MUSE au réfrigérateur. Le système transurétral MUSE peut être laissé à la température ambiante (inférieure à 30 °C), pendant un maximum de 14 jours avant son utilisation. Il est très important que les microsuppositoires MUSE ne soient pas exposés à des températures supérieures à 30 °C, car ils perdraient leur efficacité. Le système transurétral MUSE ne devrait pas être exposé à des températures élevées ou à la lumière directe du soleil.

Entreposage lors des déplacements

Lorsque vous voyagez, conservez les microsuppositoires MUSE dans un contenant réfrigérant portatif ou une glacière. Ne laissez pas le produit dans le coffre d’une voiture ou un lieu de consigne des bagages où le système MUSE peut être exposé à des températures extrêmes.

Mode d'emploi du microsuppositoire MUSE

1. Juste avant l'administration du système MUSE, urinez et secouez votre pénis délicatement plusieurs fois pour enlever l'excès d'urine. Un urètre humide facilite l'introduction du microsuppositoire MUSE. Le pellet médicamenté a été particulièrement mis au point pour se dissoudre dans une petite quantité d'urine qui demeure habituellement dans l'urètre après l'émission d'urine.

2. Ouvrez le sachet d'aluminium en tirant sur la bordure à partir de l'encoche (figure 2). Faites glisser l'applicateur MUSE à l'extérieur du sachet. Conservez le sachet pour pouvoir mettre au rebut l'applicateur MUSE après usage.

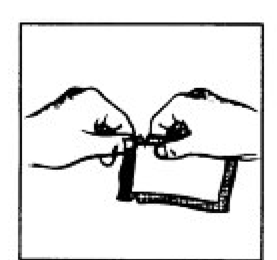


Fig. 2

3. Pour retirer le bouchon protecteur de la tige de l'applicateur (figure 3), tenez le corps de l'applicateur entre le pouce et l'index. Retirez le bouchon en faisant tourner le corps de l'applicateur, et faites attention de ne pas pousser sur le bouton de l'applicateur. Évitez de toucher la tige et l'embout de l'applicateur. Gardez le bouchon pour le remettre en place avant de jeter l'applicateur MUSE après usage.

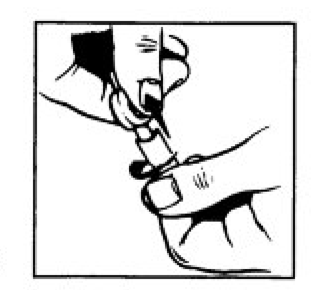


Fig. 3

4. Inspectez visuellement l’applicateur MUSE. Le système transurétral MUSE étant transparent, vous serez en mesure de voir le pellet médicamenté à l’extrémité de la tige. Assurez-vous que le pellet se trouve bien à l’intérieur avant d’introduire l’applicateur dans l’urètre.

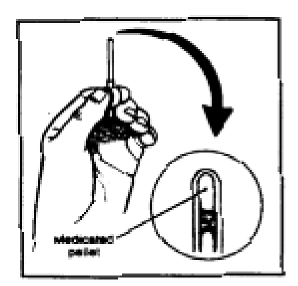


Fig.4

5. Tenez l’applicateur de la façon que vous trouvez la plus confortable (figure 5, A et B).

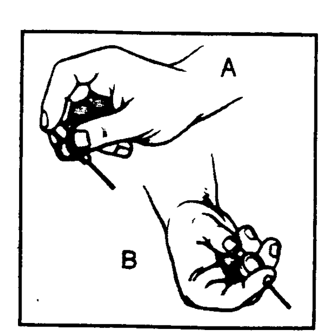


Fig. 5

6. Veuillez vous référer à la figure 6A illustrant l’anatomie du pénis.

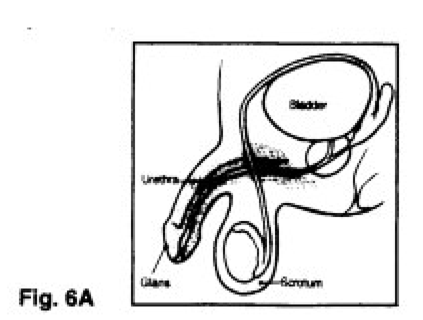
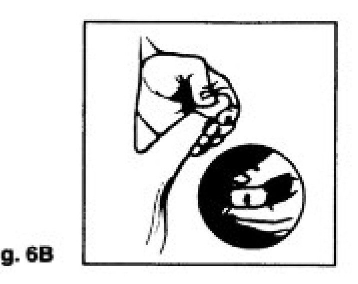
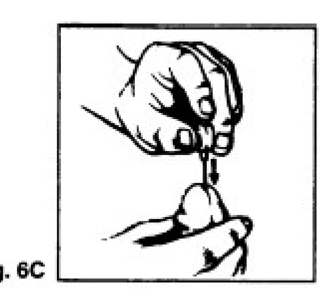


Fig. 6A

Fig. 6A
Vessie
Urètre
Gland
Scrotum

En position assise ou debout, celle que vous trouvez la plus confortable, prenez plusieurs secondes pour étirer délicatement et lentement le pénis vers le haut jusqu’à sa pleine longueur, en exerçant de légères pressions sur le gland de haut en bas (figure 6B). Ceci permet de redresser et d’ouvrir l’urètre. Introduisez lentement la tige de l’applicateur MUSE dans l’urètre jusqu’à l’anneau (figure 6C). Si vous ressentez une légère douleur ou un élancement, retirez légèrement l’applicateur et essayez de l’introduire de nouveau.


Fig. 6B


Fig. 6C

7. Poussez délicatement le bouton (figure 7) situé sur le dessus de l'applicateur jusqu'au fond. Il est important de bien pousser pour assurer la libération complète du pellet médicamenté. Maintenez l'applicateur dans cette position pendant 5 secondes.

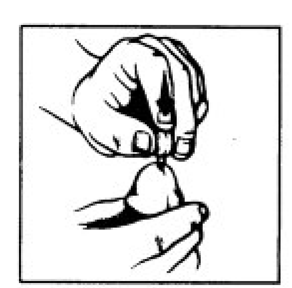


Fig. 7

8. Bougez l'applicateur d'un côté à l'autre pour permettre au pellet médicamenté de se séparer de l'embout de l'applicateur (figure 8). Si vous exercez une pression trop grande, vous pourriez érafler la paroi de l'urètre et provoquer un saignement.

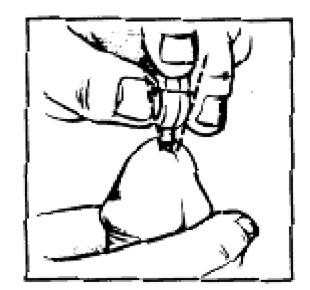


Fig. 8

9. Retirez l'applicateur tout en maintenant le pénis en position verticale.

10. Inspectez visuellement l'embout de l'applicateur pour voir si le pellet médicamenté est bel et bien sorti. Ne touchez pas à la tige. Si vous remarquez des résidus de médicament à l'extrémité de l'applicateur, introduisez de nouveau l'applicateur dans l'urètre et répétez les étapes 7, 8 et 9.

11. En maintenant le pénis en position verticale et étiré à sa pleine longueur, exercez un mouvement de rotation ferme avec vos mains sur le pénis pendant au moins 10 secondes. Vous vous assurez ainsi que le médicament est réparti adéquatement le long des parois de l'urètre (figure 9). Si vous avez une sensation de brûlure, il peut être utile de continuer le mouvement de rotation sur votre pénis pendant 30 à 60 secondes de plus ou jusqu'à ce que la sensation de brûlure disparaisse.

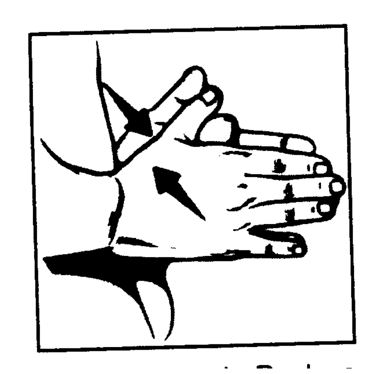


Fig. 9

12. N'oubliez pas que chaque système transurétral MUSE est conçu pour une seule administration. Replacez le bouchon sur l'applicateur MUSE, remettez l'applicateur dans le sachet d'aluminium, repliez le bord du sachet et jetez-le à la poubelle (ordures ménagères).

Après avoir utilisé le système transurétral MUSE, il est important de rester assis ou debout ou de marcher pendant environ 10 minutes pendant que l'érection s'installe. Cela permet d'augmenter l'afflux sanguin vers le pénis et d'accentuer l'érection.

Renseignements additionnels et conseils pratiques

Facteurs pouvant favoriser l'érection

- Être bien reposé et détendu.
- Faire des préliminaires avec sa partenaire ou pratiquer une autostimulation en position assise ou debout.
- Faire des exercices pelviens (par exemple, les exercices de Kegel), c'est-à-dire resserrer et relâcher les muscles pelviens et fessiers. Ce sont les mêmes muscles qui servent à arrêter l'émission d'urine.
- Essayer diverses positions qui peuvent augmenter l'afflux sanguin vers le pénis.

Facteurs pouvant réduire l'érection

- Administrer de façon incorrecte le médicament.
- Être anxieux, fatigué, tendu ou consommer une trop grande quantité d'alcool.
- S'allonger sur le dos trop tôt après l'utilisation du microsuppositoire MUSE, ce qui peut diminuer l'afflux sanguin vers le pénis et entraîner une perte de l'érection.
- Uriner (normalement ou goutte à goutte) tout de suite après l'administration peut entraîner une perte du médicament depuis l'urètre.

- L’utilisation de médicaments en vente libre renfermant des décongestionnants comme les médicaments contre le rhume, les allergies ou la congestion des sinus et les coupe-faim, peuvent bloquer l’effet du microsuppositoire MUSE.

Questions les plus fréquentes sur le système MUSE

L’introduction de l’applicateur MUSE est-elle douloureuse?

Au début, vous pourriez avoir un léger inconfort au moment de l’introduction dans l’urètre. Le fait d’uriner avant l’administration réduira le risque d’inconfort ou de lésions et permettra aussi de dissoudre le pellet médicamenté. Assurez-vous d’étirer votre pénis à sa pleine longueur lorsque vous introduisez l’applicateur MUSE. L’administration deviendra beaucoup plus facile après que vous aurez utilisé le système à quelques reprises.

Quels sont les effets indésirables associés à l’utilisation du système MUSE?

La plupart des effets indésirables signalés chez les utilisateurs sont relativement mineurs et incluent des brûlures ou des douleurs dans le pénis et à l’aine. On a rarement noté les effets suivants : érection prolongée, sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement, pouls rapide et gonflement des veines des jambes. Si vous avez des étourdissements ou une sensation de tête légère, si vous êtes sur le point de vous évanouir ou si votre pouls est rapide, allongez-vous immédiatement sur le dos et surélevez les jambes. Si les symptômes persistent, appelez votre médecin le plus vite possible. En raison du risque d’apparition de ces effets indésirables, l’administration du système transurétral MUSE devrait être faite sous surveillance médicale. Chez les femmes, des démangeaisons et des brûlures vaginales mineures ont été observées.

Après l'administration d'un microsuppositoire MUSE, pouvons-nous, ma partenaire et moi, nous allonger immédiatement et commencer l'activité sexuelle?

Vous pouvez commencer l'activité sexuelle, mais l'homme ne doit pas s'allonger, car il n'est pas recommandé de se coucher, surtout sur le dos, peu de temps après l'administration du médicament. Cette position diminue l'afflux sanguin vers le pénis et peut réduire l'érection. Il est important que vous restiez assis ou debout ou que vous marchiez pendant environ 10 minutes après l'administration. De nombreux couples ont utilisé ce laps de temps pour pratiquer divers types de préliminaires. Après cette période initiale, vous pouvez prendre les différentes positions favorisant les rapports sexuels. Certains couples ont noté, au cours des rapports sexuels, que l'érection est mieux maintenue dans des positions qui favorisent l'afflux sanguin vers le pénis.

Combien de temps dure l'effet du système MUSE?

L'érection devrait s'installer dans les 5 à 10 minutes suivant l'administration d'un microsuppositoire MUSE et devrait durer de 30 à 60 minutes environ. Toutefois, la durée réelle variera d'un patient à l'autre.

À quoi ressemblera l'érection obtenue au moyen de ce médicament? Comment se comparera-t-elle aux érections que j'ai eues étant plus jeune?

Une dose efficace d'alprostadil devrait produire une érection suffisante pour vous permettre d'avoir des rapports sexuels. L'alprostadil contenu dans le système transurétral MUSE peut ne pas produire une érection comparable à celles que vous avez déjà eues quand vous étiez plus jeune. Certains patients peuvent ressentir des douleurs légères dans le pénis ou l'aine. Également, il est possible que l'érection se prolonge après l'orgasme.

Comment puis-je savoir que je m'administre la bonne dose?

Votre médecin et vous déterminerez la dose appropriée. Si vous n'arrivez pas à maintenir une érection pendant le temps nécessaire aux préliminaires et aux rapports sexuels, vous pourriez avoir besoin de faire augmenter la dose de médicament. De même, une érection qui dure plus longtemps que le temps souhaité peut dicter une réduction de la dose. Communiquez avec votre médecin si vous pensez avoir besoin de modifier la dose de votre médicament.

Après l'érection, mon pénis restera-t-il sensible?

Votre pénis pourra vous sembler volumineux, chaud et légèrement sensible au toucher. Ces effets sont normaux et peuvent durer quelques heures.

Puis-je réutiliser le système MUSE?

Non. Le système MUSE est destiné à l'administration d'une seule dose.

Comment dois-je mettre au rebut l'applicateur MUSE?

Après vous avoir administré le microsuppositoire MUSE, replacez le bouchon sur l'applicateur, insérez-les dans le sachet d'aluminium ouvert, repliez le bord du sachet et jetez-le à la poubelle (ordures ménagères).

Si mon érection dure plus longtemps que le temps souhaité, que dois-je faire?

Remarque : Communiquez rapidement avec votre médecin si vous avez une érection rigide qui dure plus de 4 heures.

L'application d'un sac réfrigérant sur l'intérieur de la cuisse peut diminuer la durée de l'érection, car le froid limitera l'afflux sanguin vers le pénis. Si vous utilisez cette méthode, vous devriez alterner

l’application du sac sur chaque intérieur de cuisse, pour une période ne dépassant pas 10 minutes de chaque côté.

À quelle fréquence-puis-je utiliser le système MUSE en toute sécurité?

Les systèmes MUSE ne doivent pas être utilisés plus de deux fois par jour.

Si vous avez des questions additionnelles à poser au sujet du système MUSE, veuillez composer le numéro sans frais 1 888 376-7830.

PHARMACOLOGIE

Chez l'humain

Pharmacodynamie

Dans le cadre d'analyses *in vitro*, l'alprostadil (PGE_1) a montré qu'il entraînait un relâchement des muscles lisses, lié à la dose, dans des préparations isolées de corps caverneux et de corps spongieux. De plus, on a démontré la présence d'une vasodilatation dans des segments isolés d'artères caverneuses qui avaient subi une contraction préalable induite au moyen de norépinéphrine ou de prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Au cours d'essais menés chez l'humain, où on a utilisé l'échotomographie Doppler, l'administration de 500 µg d'alprostadil par le système transurétral MUSE a entraîné une augmentation du diamètre des artères caverneuses et une augmentation de 5 à 10 fois supérieure de la vitesse du flux systolique maximal. Ces résultats suggèrent que l'alprostadil administré par voie transurétrale est absorbé par l'urètre, qu'il est transporté à travers les corps érectiles par les vaisseaux communicants, situés entre le corps spongieux et les corps caverneux, et qu'il peut induire une vasodilatation des lits vasculaires ciblés.

Les effets généraux de l'alprostadil les plus notables sont la vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus. Des doses d'alprostadil de 1 à 10 µg/kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse, abaissent la tension artérielle chez les mammifères en diminuant la résistance périphérique. Des augmentations réflexes du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque peuvent accompagner ces effets.

Chez l'humain

Pharmacocinétique

L'alprostadil est bien absorbé (absorption supérieure à 80 %) suivant son administration transurétrale. Après son absorption, l'alprostadil entre dans la circulation sanguine veineuse et est transporté vers la circulation pulmonaire. Le métabolisme de premier passage par les poumons est important, résultant en de faibles concentrations plasmatiques de PGE_1 dans la circulation générale. Même s'il faut administrer une dose plus élevée d'alprostadil par voie transurétrale pour obtenir un effet comparable à celui de l'alprostadil administré par voie intracaverneuse, cela ne semble pas représenter un risque plus élevé sur le plan de l'exposition générale, en raison du métabolisme présystémique pelvien et pulmonaire efficace de l'alprostadil.

Absorption

Les données tirées des études pharmacocinétiques fournissent des renseignements importants sur le profil d'absorption de l'alprostadil suivant son administration par le système transurétral MUSE. Ainsi, le pourcentage de la dose résiduelle a indiqué qu'environ 80 % de la dose administrée par voie transurétrale était absorbée en l'espace de 10 min. Ces pourcentages estimés ont été utilisés pour déterminer la constante de vitesse d'absorption (Ka) de premier ordre de l'alprostadil dans l'urètre. La Ka estimée était de 0,285 min-1. Cette valeur a été déterminée par des données composées naïves et a principalement servi à indiquer que l'absorption de l'alprostadil par l'urètre est très rapide. Une étude séparée évaluant les contributions moyennes en PGE_1 dans le sperme (123 µg après 10 min et 110 µg après 30 min) a montré qu'un taux de 12,3 % et de 11,0 % de la dose administrée est resté non absorbé après 10 et 30 min, respectivement, suivant l'administration. Une fraction d'au moins 87 % de la dose d'alprostadil administrée a été absorbée dans l'urètre 10 min après l'utilisation du

système transurétral MUSE. Toutefois, cela ne reflète pas la biodisponibilité générale due à l'extraction significative de premier passage de la PGE_1.

Distribution

L'alprostadil est fortement métabolisé en un seul passage par les poumons, limitant ainsi la quantité d'alprostadil qui peut passer dans la circulation générale. Cox et ses collaborateurs [1988] ont signalé que l'efficacité d'une extraction normale se situe entre 70 % et 90 % en un seul passage par les poumons. La clairance pulmonaire de la PGE_1, le débit cardiaque et la vitesse d'apport en PGE_1 constituent les principaux facteurs influant sur la concentration plasmatique de la PGE_1.

Dans le cadre d'études pharmacocinétiques portant sur le système transurétral MUSE, on a noté des C_{max} moyennes de la PGE_1 de 6,55 et de 11,41 pg/mL, respectivement, par suite d'une perfusion intraveineuse et d'une administration par voie transurétrale de 1 000 µg d'alprostadil. Ces concentrations sont conformes aux valeurs signalées dans la littérature concernant l'important métabolisme de premier passage de l'alprostadil, qui limitera l'exposition générale.

Métabolisme

Lors d'études pharmacocinétiques, la biodisponibilité de la PGE_1 suivant l'administration de 1 000 µg d'alprostadil par le système transurétral MUSE, comparativement à la perfusion intraveineuse d'alprostadil, a été estimée à 7 % chez un sujet, selon les concentrations plasmatiques de PGE_1. La valeur moyenne estimée de la biodisponibilité de la PGE_1 fondée sur la présence du métabolite 13,14-dihydro-15-céto-PGE_1 a été de 23 %. Cette faible valeur de la biodisponibilité indique qu'il peut exister un important métabolisme de premier passage de la PGE_1 dans les voies génito-urinaires suivant son absorption. Une activité substantielle de la 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase a été mesurée dans les tissus des voies génito-urinaires basses, incluant l'urètre. Il

s'agit de la principale enzyme responsable de l'oxydation du groupement 15-hydroxyle dans la fraction 15-céto, qui constitue la première étape du processus d'inactivation métabolique de la PGE_1.

Suivant son absorption, la PGE_1 est rapidement métabolisée dans les poumons. Une voie majeure du métabolisme de la PGE_1 est l'oxydation enzymatique du groupement 15-hydroxy, suivie de la réduction de la double liaison Δ^{13} pour former la 13,14-dihydro-15-céto-PGE_1, cette molécule étant le métabolite majeur circulant de la PGE_1 après l'administration par voie intraveineuse et par voie transurétrale.

Excrétion

L'élimination de la PGE_1 de l'organisme se fait principalement par voie métabolique, 88 % des métabolites étant excrétés dans l'urine, et la fraction restante, excrétée dans les fèces. Il n'y a aucune donnée démontrant que l'alprostadil ou ses métabolites s'accumulent dans les tissus par suite de l'administration par voie intraveineuse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Il n'existe dans la littérature aucune étude non clinique de toxicité portant sur l'administration d'une seule dose d'alprostadil ou sur la toxicité aiguë de cet agent.

Toxicité à long terme

La toxicité à long terme de l'alprostadil administré par le système transurétral MUSE a été évaluée dans le cadre de plusieurs études de toxicité non cliniques portant sur des lapins et des chiens.

L'alprostadil contenu dans le système transurétral MUSE s'est révélé non toxique et a été bien toléré lorsqu'il a été administré dans l'urètre pénien à des doses allant jusqu'à 3 000 µg. Les signes cliniques liés à la dose, comme l'érythème pénien, la tumescence et la rigidité du pénis, ne sont pas considérés comme des effets indésirables et correspondent aux effets pharmacologiques connus de l'alprostadil.

Altération de la fertilité

Chez les chiens, la concentration, la morphologie et la motilité des spermatozoïdes n'ont pas été altérées par l'administration quotidienne d'alprostadil au moyen du système transurétral MUSE à des doses allant jusqu'à 3 000 µg, pendant 13 semaines (200 µg/kg/jour ou environ 3,5 fois la dose quotidienne maximale recommandée, ajustée en fonction de la surface corporelle). Chez l'humain, des concentrations d'alprostadil de 400 µg/mL n'ont eu aucun effet *in vitro* sur la motilité ou la viabilité des spermatozoïdes.

Carcinogénicité

Aucune étude n'a été menée à long terme sur le pouvoir carcinogène de l'alprostadil.

Mutagénicité

L'alprostadil ne s'est pas révélé mutagène *in vitro* lors du test de mutations bactériennes inverses (test d'Ames), de l'épreuve de synthèse d'ADN non programmée sur les hépatocytes de rats ou de l'épreuve de mutations directes dans les cellules ovariennes de hamsters chinois. De même, on n'a observé aucun pouvoir mutagène de l'alprostadil *in vivo* lors du test du micronoyau chez la souris. Les concentrations d'alprostadil ont augmenté le nombre d'aberrations chromosomiques dont l'incidence s'est révélée supérieure à la valeur témoin lors du test *in vitro* d'aberrations chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois.

BIBLIOGRAPHIE

<u>Références non cliniques</u>

1. Cassin S, Tyler T, Wallis R. The effects of prostaglandin E_1 on fetal pulmonary vascular resistance. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975; 148(2):584-7.

2. Hamberg M, Israelsson U, Samuelsson B. Metabolism of prostaglandin E_2 in guinea pig liver. Ann NY Acad Sci 1971; 180:164-80.

3. Marks TA, Morris DF, Weeks JR. Developmental toxicity of alprostadil in rats after subcutaneous administration or intravenous infusion. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987; 91:341-57.

4. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane DR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature.* 1976; 263:663-5.

5. Owen JS. Relevant Pharmacokinetics of Alprostadil (PGE,) Following Intraurethral Administration of MUSE Alprostadil to Male Dogs. Final Report May, 1996.

6. Rao KS, Reno FE. Subacute toxicity studies with prostaglandin E_1 (PGE_1) in laboratory animal species. *J Toxicol Environ Health*. 1976; 1:495-504.

7. Ryan MJ, Clark KE, Van Orden DE, Farley D, Edvinsson L, Sjoberg NO, Van Orden LS, Brody MJ. Role of prostaglandins in estrogen-induced uterine hyperemia. *Prostaglandins*. 1974; 5(3):257-68.

8. Samuelsson B. Synthesis of tritium-labelled prostaglandin E_1 and studies on its distribution and excretion in the rat. *J Biol Chem*. 1964; 239:4091-96.

9. Stackl W, Loupal G, Holtzmann A. Intracavernous injections of vasoactive drugs in the rabbit. *Urol Res*. 1988; 16:455-8.

BIBLIOGRAPHIE

<u>**Références cliniques**</u>

1. Buffum J. Prescription drugs and sexual function. *Psychiatry Med*. 1992; 10:181-198.

2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994; 151:54-61.

3. Hamberg M, Samuelsson B. On the metabolism of prostaglandins E_1 and E_2 in man. *J Biol Chem.* 1971; 246(22):6713-21.

4. Hellstrom WJG, Bennett AH, Gesundheit N, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of The Erective Response to Transurethral Alprostadil*. *Urology*. 1996; 48:851-856.

5. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med.* 1989; 321:1648-1659.

6. Linet OI, Neff LL. Intercavernous prostaglandin E_1 in erectile dysfunction. *Clin Investig.* 1994; 72:139-149.

7. Linet OI, Ogrinc FG, Alprostadil Study Group. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 1996; 334:873-877.

8. Lue TF. Impotence after radical pelvic surgery: physiology and management. *Urol Int*. 1991; 46:259-265.

9. Molderings GJ, Gothert M, van Ahlen H, et al. Modulation of noradrenaline release in human corpus cavernosum by presynaptic prostaglandin receptors. *Int J Impotence Res.* 1992; 4:19-25.

10. Morales A. Nonsurgical management options in impotence. *Hosp Pract*. 1993; 30:15-24.

11. Moreland RB, Traish A. McMillin MA, et al. PGE_1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-β_1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995; 153:826-834

12. Morley JE, Kaiser FE. Impotence: the internist's approach to diagnosis and treatment. *Adv Intern Med*. 1993; 38:151-168.

13. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993; 270:83-90.

14. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, et al. Treatment of Men with Erectile Dysfunction with Transurethral Alprostadil. *The New England Journal of Medicine.* 1997; 336:1-7

15. van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, et al. Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. *J Urol.* 1994; 151:1227-1230.

16. Virag R, Shoukry K, Floresco J, et al. Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. *J Urol.* 1991; 145:287-293.